

JP1998095738A

1998-4-14

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平10-95738

(43)【公開日】

平成10年(1998)4月14日

Public Availability

(43)【公開日】

平成10年(1998)4月14日

Technical

(54)【発明の名称】

経粘膜吸収製剤用組成物

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 47/16

9/00

45/00

47/34

【FI】

A61K 47/16 E

9/00 V

45/00

47/34 E

【請求項の数】

1

【出願形態】

OL

【全頁数】

9

Filing

【審査請求】

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 10 - 95738

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) April 14 days

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) April 14 days

(54) [Title of Invention]

COMPOSITION FOR TRANSMUCOSAL
FORMULATION

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 47/16

9/00

45/00

47/34

【FI】

A61K 47/16 E

9/00 V

45/00

47/34 E

[Number of Claims]

1

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

9

[Request for Examination]

ORIGINAL COPY

JP1998095738A

1998-4-14

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平8-250612

Japan Patent Application Hei 8 - 250612

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成8年(1996)9月20日

1996 (1996) September 20 days

【新規性喪失の例外の表示】

[Permission of Grace Period]

特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年3月5日 日本薬学会第116年会組織委員会発行の「日本薬学会第116年会講演要旨集4」に発表

There is Japan Patent Law Article 30 Claim 1 application application, in "Pharmaceutical Society of Japan 11th 6 annual meeting lecture abstracts 4 " of 1996 March 5 day Pharmaceutical Society of Japan 11th 6 annual meeting tissue committee issues announcement

Parties

Applicants

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

392023511

392023511

【氏名又は名称】

[Name]

株式会社ティ・ティ・エス技術研究所

**KK T. * T. * S. TECHNOLOGY RESEARCH
LABORATORY**

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号

Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Hama-cho 2-Chome
35 turn 7

Inventors

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

森本 雅憲

Morimoto Yasushi law

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

Saitama Prefecture Sakado City west Sakado 4-Chome 7 turn
22

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

杉林 堅次

Sugibayashi Kenji

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号

Saitama Prefecture Sakado City west Sakado 4-Chome 9-22

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

夏目 秀視

Natsume Masaru apparent

JP1998095738A

1998-4-14

【住所又は居所】

埼玉県鶴ヶ島市上広谷8-4 鶴ヶ島ニューライフマンション113号

(72)【発明者】

【氏名】

岩田 聡子

【住所又は居所】

神奈川県横浜市泉区和泉町4572-12

(72)【発明者】

【氏名】

宮本 操

【住所又は居所】

千葉県浦安市舞浜3丁目2番15号

(72)【発明者】

【氏名】

小林 晃二

【住所又は居所】

埼玉県川口市元郷5丁目3番20号

[Address]

Saitama Prefecture Tsurugashima City wide top valley 8 - 4 cranes island new life apartment 113 number

(72) [Inventor]

[Name]

Iwata Satoko

[Address]

Kanagawa Prefecture Yokohama City Izumi-ku Izumi-cho 4572 - 12

(72) [Inventor]

[Name]

Miyamoto virtue

[Address]

Chiba Prefecture Urayasu City dance beach 3 - 2 - 15

(72) [Inventor]

[Name]

Kobayashi Koji

[Address]

Saitama Prefecture Kawaguchi City original home village 5 -Chome third 20

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

稲木 次之（外1名）

Abstract

(57)【要約】

【課題】

生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に、高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。

それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためには、物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤を提供する。

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Inagi next Itaru (1 other)

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

Majority of drug、 its salt or its derivative of poorly absorbed which includes physiologically active substance, assuming, that first-pass metabolism with liver could be prevented, obtains effective absorbancy because blood concentration of drug reaches to treatment limits, it is difficult, especially, as for medical drug of the high molecular weight absorbed amount decreases to molecular weight dependent.

Consequently, in order to obtain remedial effect of these drug in the transmucosal, it promotes and formulation which includes substance which controls mucosa permeability of thing is offered.

【解決手段】

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収剤用組成物。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したことを特徴とする経粘膜吸収剤用組成物。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を用いた経粘膜吸収剤用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

現在多くの薬物は、主に注射剤または経口剤で投与されている。

前者は速効性を期待したり、他の剤形からでは効果的な体内への吸収が得られにくい薬物に用いられている。

後者は、消化管環境や肝臓での代謝を比較的受けにくい薬物や製剤学的な工夫により好まざる効果を受けにくした薬物に用いられている。

しかし、注射のような侵襲的投与は痛みを伴い、技術も要する。

また、ホルモンや高分子量のペプチド、タンパク質といった生理活性物質の医薬品の消化管粘膜からの吸収は一部の医薬品を除いて乏しく、かつ酵素安定性が悪いため注射剤が繁用されている。

そこで、近年、目、鼻、肺、直腸などの粘膜吸収が目玉されるようになった。

肝臓の初回通過代謝の回避や低代謝環境が大きな利点であり、一部では全身作用性の医薬品の成功例もみられる。

[Means to Solve the Problems]

In poorly absorbed drug, its salt or its derivative, composition, for transmucosal formulation which adds salt of that poly body or that poly body of arginine.

[Claim(s)]

[Claim 1]

In poorly absorbed drug, its salt or its derivative, salt of that poly body or that poly body of the arginine, was added composition, for transmucosal formulation which is made feature

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention in poorly absorbed drug, its salt or its derivative, is something regarding composition for transmucosal formulation which uses salt of that poly body or that poly body of the arginine, as additive.

[0002]

[Prior Art]

Presently many drug are prescribed mainly with injectable or the oral drug.

former expects fast-acting, is used for drug which absorption to effective inside the body is difficult to be acquired from with other formulation.

the latter friendship ま to receive strainer effect is used for drug which makes difficult drug and pharmaceutical which are difficult to receive metabolism with alimentary canal environment and liver relatively by the device.

But, invasive dosage like injection accompanies pain, requires also technology.

In addition, because absorption from alimentary canal mucosa of medical drug of physiologically active substance such as peptide, protein of hormone and high molecular weight is scanty excluding medical drug of part, at same time enzyme stability is bad, injectable is done for complexity.

Then, recently, it reached point where eye and nose, lung, rectum or other mucosa absorption are observed.

With benefit whose evasion and low metabolism environment of first-pass metabolism of the liver are large, at part also example of success of whole body effect characteristic medical drug is seen.

[0003]

[発明が解決しようとする課題]

しかし、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。

それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためには、薬物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤の開発を必要とする。

[0004]

[課題を解決するための手段]

本発明者は、上述の状況に鑑みて、種々研究を重ねた結果、難吸収性の物質にアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物が難吸収性物質の高い粘膜透過速度が得られることを見出した。

[0005]

本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体を粘膜を通じて効果的に吸収せしめることを目的とし、これら薬物とアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を含有することを特徴とする経粘膜吸収製剤用組成物にかかるものである。

[0006]

本発明に用いられる生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体としては、抗生物質としては、例えば、バンコマイシン、セファロジン、セファロチン Na、カルベニシリン Na、ピペラシリン Na、ベンジルペニシリン K;

あるいは生理活性物質(ペプチド及び蛋白質)としては、例えば、卵胞刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、卵胞ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、エストラジオール、エストリオール、これらの塩又はこれらの誘導体、黄体ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、プロゲステロン、クロルマジノン、ジメチステロン、これらの塩又はこれらの誘導体、プセレリン、その塩又はその誘導体、男性ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、テストステロン、フルオキ

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

But, majority of drug, its salt or its derivative of poorly absorbed which includes physiologically active substance, assuming, that first-pass metabolism with liver could be prevented, obtains effective absorbancy because blood concentration of drug reaches to treatment limits, it is difficult, as for medical drug of especially high molecular weight absorbed amount decreases to molecular weight dependent.

Consequently, in order to obtain remedial effect of these drug in the transmucosal, it promotes and development of formulation which includes the substance which controls mucosa permeability of drug is needed.

[0004]

[Means to Solve the Problems]

As for this inventor, considering to above-mentioned status, as for the result of repeating various research, mucosa permeation rate where composition for the transmucosal formulation which adds salt of that poly body or that poly body of arginine, in substance of poorly absorbed poorly absorbed substance is high is acquired has discovered.

[0005]

this invention being something which is invented on basis of above-mentioned knowledge, absorbs drug, its salt or its derivative of poorly absorbed which includes physiologically active substance into effective via mucosa to make the objective, these drug and that poly body or that poly body of arginine, salt is contained is something which depends on composition for the transmucosal formulation which is made feature.

[0006]

As antibiotic as drug, its salt or its derivative of poorly absorbed which includes physiologically active substance which is used for this invention, for example vancomycin (INN680), セファロジン, cefalotin Na, carbenicillin Na, piperacillin Na, benzyl penicillin K;

Or physiologically active substance (peptide and protein) as, these salt of for example follicle stimulating hormone, its salt or its derivative, ovulation hormone, its salt or its derivative, for example estradiol, estriol succinate, or these salt or these derivative, buserelin, its salt or its derivative, male hormones of these derivative, yellow body hormone, its salt or its derivative, for example progesterone, chlormadinone, dimethisterone, its salt or its derivative, for example testosterone, full oxy scalp tel terrorist, these salt or these derivative, protein

シメステロン、エピチオスタンール、これらの塩又はこれらの誘導体、蛋白同化ステロイド、例えば、メスタノロン、スタノロゾール、ナンドロロン、オキシメロン、メテノロン、これらの塩又はこれらの誘導体、視床下部ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ゴナドレリン、プロチレリン、ソマトレリン、コルチコレリン、これらの塩又はこれらの誘導体、下垂体前葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ヒト成長ホルモン、ソマトロピン、これらの塩又はこれらの誘導体、カルシウム代謝薬、その塩又はその誘導体、副腎皮質ホルモン、その塩又はその誘導体、副腎皮質刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、性腺刺激ホルモンまたはその誘導体、例えば、胎盤性性腺刺激ホルモン、下垂体性腺刺激ホルモン、血清性性腺刺激ホルモン、これらの塩又はこれらの誘導体、排卵誘発薬、その塩又はその誘導体、下垂体後葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、オキシトシン、バソプレシン、デスモプレシン、これらの塩又はこれらの誘導体、甲状腺ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、乾燥甲状腺、カルシトニン、サケカルシトニン、エルカトニン、これらの塩又はこれらの誘導体、唾液腺ホルモン、膵臓ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、グルカゴン、インスリン、これらの塩又はこれらの誘導体、抗甲状腺薬、ナトリウム利尿ペプチドまたはその関連物質、またはその誘導体、リユープロレリン、その塩又はその誘導体、メラニン細胞刺激ホルモンまたはその関連物質、またはその誘導体、

あるいはニューロペプチド、例えば、エンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、エンケファリンまたはその関連物質、またはその誘導体、ネオエンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、サブスタンスPまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロキニンまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロジンまたはその関連物質、またはその誘導体、ボンベジン、ソマトスタチン、その塩又はその誘導体、コレストキニン-8、ガストリン、VIP、モチリン、セクレチン、アンギオテンシンまたはその関連物質、またはその誘導体、ブラジキニン、キヌールフィン、ニューロテンシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、デルタ睡眠誘発ペプチド、ニューロペプチドY;あるいは高分子量物質、例えば、イヌリン、デキストラン、その塩又はその誘導体、ヘパリン、その塩又はその誘導体、免疫抑制薬、その塩又はその誘導体、例えば、シクロスポリン、FK506、グスペリムス、これらの塩又はこれらの誘導体、免疫賦活(強化)薬、その塩又はその誘導体、例えば、インターフェロン、その塩又はその誘導体、糖類、繊維質、

assimilation steroid, for example scalpel タ cinder シ of epitostanol, , スタ cinder ソー jp11, nandrolone, oxymetholone, metenolone (INN1223), These salt or these derivative, hypothalamus hormone, its salt or its derivative, for example gonadorelin, protirelin, ソマ pick-up phosphorus, corticorelin, or these salt or these derivative, calcium metabolism medicines of these derivative, anterior pituitary gland hormone, its salt or its derivative, for example human growth hormone, somatropin, , these salt or these derivative, ovulation inducement medicines of its salt or its derivative, adenocorticotrophic hormone, its salt or its derivative, adrenal cortex stimulating hormone, its salt or its derivative, gonadotropic hormone or its derivative, for example placenta characteristic gonadotropic hormone, pituitary gland gonadotropic hormone, blood serum characteristic gonadotropic hormone, , These salt of leaf hormone, its salt or its derivative, for example oxytocin, vasopressin, desmo pre syn, after its salt or its derivative, pituitary gland or these salt of these derivative, thyroid hormone, its salt or its derivative, for example drying thyroid, calcitonin, calcitonin salmon, elcatonin, or these salt or these derivative, anti- thyroid medicines of these derivative, saliva gland hormone, pancreas hormone, its salt or its derivative, for example glucagon, insulin, , naturetic peptide or related substance, or its derivative, leuporelin (INN5025), its salt or its derivative, melanin cell stimulating hormone or related substance, or its derivative;

Or neuropeptide, for example endo Lu fin or related substance, or its derivative, enkephalin or that related substance, or its derivative, neo endo Lu fin or related substance, or its derivative, substance P or the related substance, or its derivative, neurokinin or that related substance, or its derivative, neuro gin or related substance, or its derivative, gas cylinder gin, somatostatin, its salt or its derivative, cholest kinin-8, gastrin, VIP, モ dust シ, セ clay tin, angiotensin or the related substance, or its derivative, bradykinin, queue Torr fin, neuro ten syn, calcitonin gene related peptide, delta sleep inducement peptide, neuropeptide Y; or high molecular weight substance, for example inulin, dextran, its salt or its derivative, heparin (INN392), its salt or its derivative, immunosuppressant, its salt or its derivative, for example ciclosporin, FK506, グスベ rim ス, These salt or these derivative, immunity activation (Strengthening) medicines, these salt or these derivative; or cytokine, for example interleukin of its salt or its derivative, for example interferon, its salt or its derivative, saccharides, fibrous, hyaluronic acid, albumin, globulin, poly amino acid; or metabolism enzyme, hydrolase, and tumor necrosis

ヒアルロン酸、アルブミン、グロブリン、ポリアミノ酸;あるいは代謝酵素、分解酵素、これらの塩又はこれらの誘導体;あるいはサイトカイン、例えば、インターロイキン類、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子、例えば、顆粒球・マクロファージ刺激因子、マクロファージ刺激因子、顆粒球刺激因子、エリスロポエチン、増殖因子、例えば、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子;あるいはエイコサノイド、例えば、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンまたはこれらの関連物質および誘導体;あるいはビタミン薬、例えば、脂溶性ビタミン、その塩又はその誘導体、水溶性ビタミン、その塩又はその誘導体が挙げられる。

[0007]

本発明に用いられるアルギニンとしては、好ましくは L-アルギニンであり、配合量としては、0.5~20.0w/v%、好ましくは、1.0~10.0w/v%、特に3.0~7.0w/v%である。

[0008]

本発明に用いられるポリアルギニン(ポリ体)としては、好ましくはポリ-L-アルギニンであり、分子量は、1,000~1,000,000、好ましくは、5,000~150,000であり、配合量は、0.01~10.0w/v%、好ましくは、0.1~5.0w/v%、特に、0.5~2.0w/v%である。

[0009]

本発明に用いられるポリアルギニン(ポリ体)の塩としては、塩酸塩及び硫酸塩であり、好ましくは、ポリ-L-アルギニンの塩酸塩または硫酸塩であり、分子量は、1,000~1,000,000、好ましくは、5,000~150,000であり、配合量は、0.01~10.0w/v%、好ましくは、0.1~5.0w/v%、特に、0.5~2.0w/v%である。

[0010]

これらの生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩は、いずれも単独で、または2種以上合わせて用いることができる。

[0011]

これらの成分からなる経粘膜吸収製剤用組成物は、鼻粘膜、眼粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、膈粘膜、消化管粘膜、例えば、胃粘膜、小腸粘膜、大腸粘膜、直腸粘膜からの難吸収性薬物の吸収の促進(制御)に用いることができる。

factor, colony-stimulating factor, for example granulocyte * macrophage stimulating factor, macrophage stimulating factor, granulocyte stimulating factor, erythropoietin, growth factor, for example epithelium growth factor, fibroblast growth factor, nerve growth factor, blood platelet derivative growth factor, insulin way growth factor; or eicosanoid, for example prostaglandin, thromboxane, leucotriene or these related substance and derivative; or vitamin medicine, you can list for example lipid-soluble vitamin, its salt or its derivative, water-soluble vitamin, its salt or its derivative.

[0007]

As arginine which is used for this invention, with preferably L-arginine, they are 0.5- 20.0 w/v%, preferably, 1.0~10.0 w/v%, especially 3.0 - 7.0 w/v% as compounded amount.

[0008]

With preferably poly L-arginine, as for molecular weight, 1,000 - 1,000,000, with preferably, 5,000~150,000, as for compounded amount, 0.01 - 10.0 w/v%, preferably, 0.1~5.0 w/v%, especially, they are 0.5 - 2.0 w/v% poly arginine which is used for this invention (poly body) as.

[0009]

With hydrochloride and sulfate, with hydrochloride or sulfate of the preferably, poly L-arginine, as for molecular weight, 1,000 - 1,000,000, with preferably, 5,000~150,000, as for the compounded amount, 0.01 - 10.0 w/v%, preferably, 0.1~5.0 w/v%, especially, they are 0.5 - 2.0 w/v% as the salt of poly arginine (poly body) which is used for this invention.

[0010]

In each case with alone, or 2 kinds or more can use salt of that poly body or that poly body of drug, its salt or its derivative, arginine, of poorly absorbed which include these physiologically active substance, together.

[0011]

You can use for promotion (Control) of absorption of poorly absorbed drug from the nasal mucosa, ophthalmic mucous membrane, oral mucosa, lung mucosa, vagina mucosa, alimentary canal mucosa, for example gastric mucosa, small intestine mucous membrane, intestine mucous membrane and rectum mucous membrane composition for

【0012】

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の代表的な組成は次の通りである:

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体	0.5～50.0w/v%	
poorly absorbed drug、 its salt or its derivative	0.5 - 50.0 w/v%	
L-アルギニンまたは	3.0～ 7.0w/v%	
L-arginine or	3.0 - 7.0 w/v%	
ポリ-L-アルギニンまたは	0.5～ 2.0w/v%	
poly L-arginine or	0.5 - 2.0 w/v%	
ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩	0.5～ 2.0w/v%	
poly L-arginine hydrochloride or sulfate	0.5 - 2.0 w/v%	
生理食塩液または緩衝液	43.0	99.0w/v%
physiological saline or buffer	43.0	99.0 w/v%

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、例えば、ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩を生理食塩液または緩衝液に溶解させ、これに難吸収性薬物、その塩又はその誘導体を溶解または分散させ、そして混合することによって製造することができる。

【0013】

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液の代わりに、賦形剤、例えば、多糖類、セルロースまたはその誘導体;結合剤、例えば、セルロースまたはその誘導体;崩壊剤、例えば、乳糖、セルロースまたはその誘導体を、単独、もしくは 2 種以上加えることができる。

【0014】

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、医療用の液剤、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、坐剤に加えることができる。

このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0015】

transmucosal formulation which consists of these component.

【0012】

representative composition of composition for transmucosal formulation as follows is with this invention :

Melting for example poly L-arginine hydrochloride or sulfate in physiological saline or buffer, in this melting or dispersing poorly absorbed drug、 its salt or its derivative, or, and it can produce composition for transmucosal formulation, with this invention it mixes with .

【0013】

diluting agent、 for example polysaccharide、 cellulose or its derivative; binder、 for example cellulose or its derivative; disintegrator、 for example lactose、 cellulose or its derivative, alone、 or 2 kinds or more is added in physiological saline of composition for transmucosal formulation or place of buffer, with this invention , it is possible.

【0014】

It adds composition for transmucosal formulation, to liquid、 spray、 cream agent、 ointment、 gel agent、 suppository medical application with this invention , it is possible .

This time, physiological saline or buffer of composition for transmucosal formulation does not have necessity always to add with this invention .

【0015】

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、医療用の散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノスフィア、ナノカプセルの基剤組成として用いることができる。

このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0016】

【発明の実施の形態】

次いで、以下の実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】

表 1 に示される組成で、難吸収性のモデル薬物(物質)として、フルオロセインイソチオシアネートデキストラン(以下 FITC-dextran と記載、分子量;4,400)を用い、これを本発明経粘膜吸収促進剤であるアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を溶解させた生理食塩液に加え、調製した。

【0018】

【表 1】

	本発明 組成物 処方 1	本発明 組成物 処方 2	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
L-アルギニン	5	10	0	0
FITC-dextran	20	20	20	0.25
生理食塩液	75	70	80	99.75

【0019】

ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ l をチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。

経時的に鼻腔粘膜から吸収された FITC-dextran の血中濃度を測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、10 分の 1 量の FITC-dextran の生理食塩液を静脈より 400 μ l 投与した。

結果を表 2 に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表 3 に示す。

You can use composition for transmucosal formulation, with this invention powder, granule, tablets, capsules, Micros fear medical application, microcapsule, nano staple fiber いあ, as base composition of nanocapsule.

This time, physiological saline or buffer of composition for transmucosal formulation does not have necessity always to add with this invention .

【0016】

[Embodiment of the Invention]

Next, referring to Working Example below, furthermore you explain this invention in detail, but this invention is not something which is limited in these Working Example.

【0017】

With composition which is shown in Table 1, it manufactured in addition to physiological saline which melts salt of that poly body or that poly body of arginine, which is a this invention transmucosal absorption accelerator model drug of the poorly absorbed (substance) as, making use of fluorescein isothiocyanate dextran (Below FITC-de xtran and statement and molecular weight;4,400), this.

【0018】

[Table 1]

【0019】

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition or relative formulation composition stores inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, this invention composition or relative formulation composition, 50 μ l was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of microsyringe of tube being attached.

blood concentration of FITC-de xtran which in timewise was absorbed from nasal cavity mucosa was measured.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline of FITC-de xtran of 1/10 quantity was prescribed 400 μ l than vein.

Result in Table 2, medicine dynamic study parameter which was sought on basis of result is shown in Table 3.

[0020]

[0020]

【表 2】

[Table 2]

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方 1	本発明 組成物 処方 2	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0.032	0.028	0.055	42.128
5	0.030	0.063	0.198	15.562
10	—	—	0.367	8.319
15	0.156	0.193	—	—
20	—	—	0.520	4.497
30	0.326	0.361	0.673	3.259
45	—	—	0.699	2.121
60	0.437	0.638	0.747	1.465
90	—	—	0.727	0.796
120	0.914	0.997	0.666	0.453
180	1.402	1.717	0.671	0.166
240	1.694	2.240	0.528	0.097
300	1.994	2.176	0.567	0.045
360	1.829	2.083	0.471	0.039
420	1.558	1.800	—	—
480	1.314	1.613	—	—
540	1.249	1.286	—	—

[0021]

[0021]

【表 3】

[Table 3]

	C _{max} * ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} ** (分)	AUC*** ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F**** (%)
本発明組成物処方 1	1.994	300	711.7	15.6
本発明組成物処方 2	2.240	240	834.4	18.3
比較組成物処方 1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方 1	—	—	455.3	—

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間 0 から 540 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、360 分から 540 分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC
 \div (静脈内投与処方 1 の AUC $\times 10$) $\times 100$

【0022】

表 2 及び表 3 に示される結果から明らかなように、L-アルギニンを含む本発明組成物処方 1 及び 2 は、L-アルギニンを含まない比較組成物処方 1 よりも FITC-dextran の血中濃度は高くなり、それは試験時間 540 分まで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。

加えて、本発明組成物処方による FITC-dextran の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方 1 による FITC-dextran の AUC または F の 3 倍前後増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0023】

【表 4】

	本発明 組成物 処方 3	本発明 組成物 処方 4	本発明 組成物 処方 5	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 8,900)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0024】

ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ l をチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。

経時的に鼻腔粘膜から吸収された FITC-dextran の血中濃度を測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、10 分の 1 量の FITC-dextran の生理食塩液を静脈より 400 μ l 投与した。

結果を表 5 に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表 6 に示す。

【0025】

【表 5】

【0022】

As been clear from result which is shown in Table 2 and Table 3, as for the this invention composition formulation 1 and 2 which includes L-arginine, as for blood concentration of FITC-de xtran it becomes high in comparison with comparative composition formulation 1 which does not include the L-arginine, persistent does that to test time 540 min, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior, understands.

In addition, with this invention composition formulation blood concentration-time curve lower face product of FITC-de xtran (AUC) or bioavailability (F) approximately AUC of FITC-de xtran or 3 times of F increases with comparative composition formulation 1, raises pharmacological effect of various drug it is estimated.

【0023】

【Table 4】

【0024】

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition or relative formulation composition stores inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, this invention composition or relative formulation composition, 50 μ l was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of microsyringe of tube being attached.

blood concentration of FITC-de xtran which in timewise was absorbed from nasal cavity mucosa was measured.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline of FITC-de xtran of 1/10 quantity was prescribed 400 μ l than vein.

Result in Table 5, medicine dynamic study parameter which was sought on basis of result is shown in Table 6.

【0025】

【Table 5】

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)					
時間 (分)	本発明組成物 処方3	本発明組成物 処方4	本発明組成物 処方5	比較組成物 処方1	静脈内投与 処方1
1	0.028	0.015	0.049	0.055	42.128
5	0.080	0.044	0.140	0.198	15.562
10	—	—	—	0.367	8.319
15	0.233	0.323	1.001	—	—
20	—	—	—	0.520	4.497
30	1.585	2.125	4.940	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	3.183	5.160	11.660	0.747	1.465
90	—	—	—	0.737	0.796
120	3.673	10.301	10.921	0.666	0.453
180	3.086	7.824	7.065	0.671	0.166
240	2.097	4.557	4.596	0.528	0.097
300	1.300	2.608	2.709	0.567	0.045
360	0.922	1.480	1.686	0.471	0.039
420	0.699	0.977	1.058	—	—
480	0.575	0.667	0.751	—	—
540	0.479	0.582	0.629	—	—

【0026】

【0026】

【表6】

【Table 6】

	Cmax* ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax** (分)	AUC*** ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F**** (%)
本発明組成物処方3	3.673	120	937.9	20.6
本発明組成物処方4	10.301	120	2006.7	44.1
本発明組成物処方5	11.660	60	2395.5	52.6
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	—	—	455.3	—

*：最高血中濃度

**：最高血中濃度到達時間

***：血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****：生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = $\frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC}}{\div (\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 10)} \times 100$

【0027】

【0027】

表5及び表6に示される結果から明らかなように、分子量、8,900のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方3~5は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりも FITC-dextran

As been clear from result which is shown in Table 5 and Table 6, as for the this invention composition formulation 3~5 which includes poly L-arginine of molecular weight, 8,900, as for blood concentration of the FITC-dextran it becomes

の血中濃度は非常に高くなり、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。

加えて、本発明組成物処方 3~5 による FITC-dextran の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) または生物学的利用率 (F) は、比較組成物処方 1 による FITC-dextran の AUC または F の 3.5 倍~8.5 増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0028】

【表 7】

	本発明 組成物 処方 6	本発明 組成物 処方 7	本発明 組成物 処方 8	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 45,500)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0029】

ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ l をチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。

経時的に鼻腔粘膜から吸収された FITC-dextran の血中濃度を測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、10 分の 1 量の FITC-dextran の生理食塩液を静脈より 400 μ l 投与した。

結果を表 8 に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表 9 に示す。

【0030】

【表 8】

very high in comparison with comparative composition formulation 1 which does not include poly L-arginine, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior, understands.

In addition, with this invention composition formulation 3~5 blood concentration-time curve lower face product of FITC-dextran (AUC) or bioavailability (F) AUC of FITC-dextran or 3.5 times~8.5 of F increases with the comparative composition formulation 1, raises pharmacological effect of various drug it is estimated.

【0028】

[Table 7]

【0029】

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition or relative formulation composition stores inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, this invention composition or relative formulation composition, 50 μ l was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of microsyringe of tube being attached.

blood concentration of FITC-dextran which in timewise was absorbed from nasal cavity mucosa was measured.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline of FITC-dextran of 1/10 quantity was prescribed 400 μ l than vein.

Result in Table 8, medicine dynamic study parameter which was sought on basis of result is shown in Table 9.

【0030】

[Table 8]

血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

時間 (分)	本発明組成物 処方 6	本発明組成物 処方 7	本発明組成物 処方 8	比較組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0.036	0.050	0.313	0.055	42.128
5	0.209	0.246	0.129	0.198	15.682
10	—	—	—	0.387	8.319
15	2.227	2.442	1.589	—	—
20	—	—	—	0.520	4.497
30	8.690	7.515	5.488	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	15.918	17.354	17.917	0.747	1.465
90	—	—	—	0.727	0.796
120	12.916	14.662	17.263	0.666	0.453
180	8.070	9.668	11.807	0.671	0.166
240	4.113	6.548	8.095	0.528	0.097
300	2.375	3.971	5.190	0.567	0.045
360	1.459	2.370	3.542	0.471	0.039
420	0.897	1.454	2.378	—	—
480	0.673	0.917	1.869	—	—
540	0.462	0.744	1.381	—	—

【0031】

【0031】

【表 9】

【Table 9】

	Cmax* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax** (分)	AUC*** ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{分}$)	F**** (%)
本発明組成物処方 6	15.918	60	2785.3	61.2
本発明組成物処方 7	17.354	60	3380.1	72.3
本発明組成物処方 8	17.917	60	3999.8	87.8
比較組成物処方 1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方 1	—	—	455.3	—

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間 0 から 540 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、360 分から 540 分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC
 \div (静脈内投与処方 1 の AUC $\times 10$) $\times 100$

【0032】

【0032】

表 8 及び表 9 に示される結果から明らかなように、分子量、45,500 のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方 6-8 は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方 1 よりも FITC-dextran の血中濃度は著しく高くなり、非常に優れた経

As been clear from result which is shown in Table 8 and the Table 9, as for this invention composition formulation 6-8 which includes poly L-arginine of molecular weight, 45,500, as for blood concentration of FITC-dextran high it becomes considerable in comparison with comparative composition

粘膜吸収促進作用を有することがわかる。

加えて、本発明組成物処方 6-8 による FITC-dextran の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) または生物学的利用率 (F) は、比較組成物処方 1 による FITC-dextran の AUC または F の 10 倍~14 増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

[0033]

【表 10】

	本発明 組成物 処方 6	本発明 組成物 処方 7	本発明 組成物 処方 8	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 92,000)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

[0034]

ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ l をチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。

経時的に鼻腔粘膜から吸収された FITC-dextran の血中濃度を測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、10 分の 1 量の FITC-dextran の生理食塩液を静脈より 400 μ l 投与した。

結果を表 11 に、この結果をもとに求めた薬動的パラメータを表 12 に示す。

[0035]

【表 11】

formulation 1 which does not include poly L-arginine, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior very, understands .

In addition, with this invention composition formulation 6-8 blood concentration-time curve lower face product of FITC-de xtran (AUC) or bioavailability (F) AUC of FITC-de xtran or 10 times~14 of F increases with the comparative composition formulation 1 , raises pharmacological effect of various drug it is estimated .

[0033]

[Table 10]

[0034]

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition or relative formulation composition stores inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, this invention composition or relative formulation composition, 50 μ l was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of microsyringe of tube being attached.

blood concentration of FITC-de xtran which in timewise was absorbed from nasal cavity mucosa was measured.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline of FITC-de xtran of 1/10 quantity was prescribed 400 μ l than vein.

Result in Table 11, medicine dynamic study parameter which was sought on basis of result is shown in Table 12.

[0035]

[Table 11]

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方 9	本発明 組成物 処方 10	本発明 組成物 処方 11	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0.040	0.065	0.026	0.055	42.128
5	0.347	0.369	0.189	0.198	15.562
10	—	—	—	0.367	8.319
15	2.560	2.516	1.340	—	—
20	—	—	—	0.520	4.497
30	9.252	10.676	4.433	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	17.338	18.934	14.980	0.747	1.466
90	—	—	—	0.727	0.796
120	14.632	14.170	19.157	0.666	0.453
180	10.876	10.920	13.269	0.671	0.166
240	6.371	8.039	9.356	0.518	0.097
300	4.035	6.626	6.557	0.367	0.045
360	2.621	3.918	4.249	0.471	0.039
420	2.055	2.644	2.916	—	—
480	1.613	1.994	1.961	—	—
540	1.434	1.455	1.428	—	—

[0036]

[0036]

[表 12]

[Table 12]

	C_{max}^* ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^{**} (分)	AUC^{***} ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F^{****} (%)
本発明組成物処方 9	17.338	60	3586.1	78.8
本発明組成物処方 10	18.934	60	4002.2	87.9
本発明組成物処方 11	19.157	120	4282.7	94.1
比較組成物処方 1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方 1	—	—	455.3	—

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間 0 から 540 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、360 分から 540 分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = $\frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC}}{\text{静脈内投与処方 1 の AUC} \times 10} \times 100$

[0037]

[0037]

表 11 及び表 12 に示される結果から明らかなように、分子量、92,000 のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方 9~11 は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方 1 よりも

As been clear from result which is shown in Table 11 and the Table 12, as for this invention composition formulation 9~11 which includes poly L-arginine of molecular weight, 92,000, as for blood concentration of FITC-de xtran it becomes very

FITC-dextran の血中濃度は非常に高くなり、非常に優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。

加えて、本発明組成物処方 9-11 による FITC-dextran の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) または生物学的利用率 (F) は、比較組成物処方 1 による FITC-dextran の AUC または F の 13 倍~16 倍増加し、処方 11 においては、F は 90% 以上となっており、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0038】

【発明の効果】

以上述べた説明から明らかなように、本発明の組成物において添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したものは、様々な難吸収性薬物に対して高い粘膜吸収性を示す。

high in comparison with the comparative composition formulation 1 which does not include poly L-arginine, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior very, understands .

In addition, with this invention composition formulation 9-11 blood concentration-time curve lower face product of FITC-de xtran (AUC) or bioavailability (F) AUC of FITC-de xtran or 13 times~1 6-fold of F increases with the comparative composition formulation 1 , F has become 90% or more regarding formulation 11, raises the pharmacological effect of various drug it is estimated .

[0038]

[Effects of the Invention]

As above been clear from explanation which is expressed, in the composition of this invention those which add salt of that poly body or that poly body of arginine, as additive show high mucosa absorbancy vis-a-vis various poorly absorbed drug.